

Calibration of gas analysis equipment measuring isotopic proportions and concentration of e.g. carbon di:oxide

Patent number: DE19731889
Publication date: 1999-01-28
Inventor: FISCHER HEINZ DIPL PHYS DR RER (DE);
KUHLMANN BERND DIPL CHEM DR RE (DE)
Applicant: FISCHER ANALYSEN INSTR GMBH (DE)
Classification:
- international: **G01N21/35; G01N33/00; G01N33/497; G01N21/31;
G01N33/00; G01N33/483; (IPC1-7): G01N37/00;
A62B27/00; G01N21/61; G01N33/497**
- european: **G01N21/35B; G01N33/00D1; G01N33/497**
Application number: DE19971031889 19970724
Priority number(s): DE19971031889 19970724

[Report a data error here](#)**Abstract of DE19731889**

The original method calibrates analysers measuring isotopic proportions of a measurement gas, e.g. CO₂ (hereafter). This forms part of a gas mixture e.g. air respired in metabolic studies. It takes account of the influence of CO₂ concentration, on the indicated isotopic proportion. The measurement cell is filled with e.g. air free of CO₂ for measurement. The CO₂ concentration and the isotopic proportions are then measured. The results are recorded as a point of the calibration curve. CO₂ of known isotopic concentration is added in stages, repeatedly measuring at each stage the CO₂ and its isotopic proportions, to record further calibration points. One or more cells may be used, one or more gases may be present in the mixture.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 31 889 A 1**

⑤⑦ Int. Cl.⁶:
G 01 N 37/00
G 01 N 21/61
G 01 N 33/497
A 62 B 27/00

②① Aktenzeichen: 197 31 889.4
②② Anmeldetag: 24. 7. 97
②③ Offenlegungstag: 28. 1. 99

⑦① Anmelder:
Fischer Analysen Instrumente GmbH, 04347
Leipzig, DE

⑦② Erfinder:
Fischer, Heinz, Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., 04155 Leipzig,
DE; Kuhlmann, Bernd, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
04824 Beucha, DE

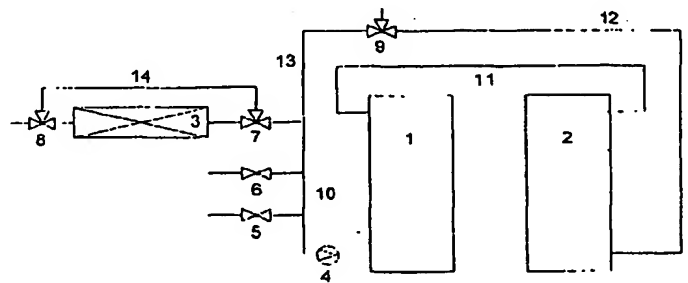
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Verfahren zur Kalibrierung von Isotopenanalysatoren

⑤⑦ Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Kalibrierung von Geräten zur Analyse stabiler Isotope in einem Gas, dem Meßgas, das seinerseits Bestandteil eines Gasgemischs ist, bezüglich des Einflusses der Konzentration des Meßgases in diesem Gasgemisch auf die Anzeige der Isotopenzusammensetzung zu erleichtern und präziser zu gestalten.

Erfindungsgemäß wird (werden) zunächst die Meßzelle(n) (1 bzw. 1, 2) des Geräts über ein Ventil (7) mit dem meßgasfreien Gas bzw. Gasgemisch befüllt, dann Meßsignale der Konzentration des Meßgases und des Isotopenanteils bzw. der Isotopenanteile in dem Meßgas aufgenommen und so ein Punkt der Kalibrierkurve gewonnen, danach das Meßgas über ein Ventil (6) mit bekannter Isotopenzusammensetzung schrittweise zudosiert und nach jedem dieser Schritte durch Messung der Konzentration des Meßgases und dessen Isotopenanteils(en) ein weiterer Punkt der Kalibrierkurve ermittelt.

Der hauptsächliche, wenn auch keineswegs einzige Zweck der Erfindung ist die Kalibrierung von ¹³/₁₂CO₂-Atemtestgeräten.



DE 197 31 889 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Aufnahme der Kalibrierkurve (in einem Diagramm mit den Isotopenanteilen im Meßgas und der Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch als Koordinaten) von Analysatoren zur Bestimmung von Isotopenanteilen in einem Meßgas, das seinerseits Bestandteil eines Gasgemischs ist.

Zunächst ein Mittel der Forschung auf solchen Gebieten wie Biochemie, Medizin, Pharmakologie, Paläographie und Geologie, hat die Bestimmung der Anteile stabiler Isotope in bestimmten Stoffen auch Eingang in die Praxis, insbesondere in die klinische Diagnostik, gefunden. So erlaubt die Ermittlung des Verhältnisses $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ im CO_2 des Atemgases nach Verabreichung von mit dem stabilen Isotop ^{13}C markierten Verbindungen Schlüsse auf bestimmte Stoffwechselstörungen und Infektionskrankheiten der jeweiligen Probanden.

Dabei haben sich verschiedene Arten der Darstellung der Ergebnisse solcher Messungen der Isotopenanteile in einem chemischen Element eingebürgert: Unter dem Isotopenanteil bzw. der relativen Häufigkeit eines (stabilen) Isotops in einem chemischen Element wird der Quotient aus der Stoffmenge dieses Isotops und der Summe der Stoffmengen aller natürlichen Isotope dieses Elements verstanden. Das Isotopenverhältnis Q eines chemischen Elements ist der Quotient aus der Stoffmenge eines, meist eines seltenen bzw. des seltensten Isotops zu der Stoffmenge eines anderen, meist des häufigsten natürlichen Isotops in diesem Element. Der Delta-Wert δ eines chemischen Elements schließlich ist definiert als der Ausdruck:

$$\delta = [(Q_{\text{Probe}} - Q_{\text{Standard}}) / Q_{\text{Standard}}] \times 1000\text{‰},$$

worin Q_{Probe} und Q_{Standard} die Isotopenverhältnisse in der Meßprobe und in einem (meist international vereinbarten) Standard sind. Der Delta-Wert gibt also die Abweichung des Isotopenverhältnisses eines chemischen Elements von dem Isotopenverhältnis eines Standards in Promille an.

Wenn der zu untersuchende Stoff, in den meisten Fällen ein Gas, bei der Isotopenanalyse nicht in reinem Zustande vorliegt, sondern Bestandteil eines Gemischs – meist eben eines Gasgemischs – ist, so hat sich herausgestellt, daß die Anzeige eines beliebigen Isotopenanalysators in der Regel beeinflußt wird durch die Konzentration, in der das Meßgas in dem (Gas-)Gemisch enthalten ist. Deshalb erweist es sich in fast jedem Falle als notwendig, eine Kalibrierung vorzunehmen, die im folgenden als Konzentrations-Kalibrierung bezeichnet werden soll. Sie führt zu einer Funktion des Meßwerts von der Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch, deren graphische Darstellung als Kalibrierkurve bezeichnet werden soll.

Das hauptsächliche, wenn auch nicht einzige Anwendungsgebiet der Erfindung ist die Kalibrierung von $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Atemmeßgeräten.

Charakteristik des Standes der Technik

Aus EP-A-584 897 ist ein Verfahren zur Bestimmung der Isotopenanteile eines Meßgases mittels der nichtdispersiven Isotopenanalyse bekannt. Als Ausführungsbeispiel wird die Messung des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnisses in CO_2 beschrieben. Das Gerät hat zwei Strahlengänge, einen für die Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Anteils und einen für die Bestimmung des $^{12}\text{CO}_2$ -Anteils. In diesem Falle geschieht die Kalibrierung mit Hilfe von Kalibrierküvetten, die – den Meßküvetten nachgeordnet – in den Strahlengang eingeschwenkt werden können. Diese Kalibrierküvetten sind mit einem Gemisch aus einem (im

für die Isotopenanalyse relevanten Bereich des elektromagnetischen Spektrums nicht absorbierenden) Gas bzw. Gasgemisch und dem für den jeweiligen Strahlengang zuständigen isotonenreinen Meßgas (^{13}C - O_2 bzw. ^{12}C - O_2) befüllt. Die Meßküvetten werden während der Kalibrierung von CO_2 -freier Luft durchströmt. Zur Durchführung der Konzentrations-Kalibrierung bedarf es einer Vielzahl von Kalibrierküvetten mit aufeinander abgestuften Konzentrationen des Meßgases in dem Gasgemisch und ^{13}C - bzw. ^{12}C -Anteilen im Meßgas, die nacheinander in die Strahlengänge eingeschwenkt und nach der Aufnahme der Meßsignale für die Kalibrierkurve wieder herausgenommen werden müssen, um die für die gewünschte Meßgenauigkeit erforderliche Zahl von Meßpunkten für die Kalibrierkurve zu gewinnen.

Das Einrücken von Kalibrierküvetten in die Strahlengänge des Isotopenanalysators kann unterbleiben, wenn der Verlauf der Meßsignale in Abhängigkeit von der Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch für die beiden Isotope annähernd übereinstimmt, so daß bei der Quotientenbildung nur kleine, vernachlässigbare Fehler entstehen. In diesem Falle muß für die Kalibrierung eine angemessene, nicht zu kleine Zahl von Gasproben mit abgestuften Konzentrationen und konstantem Isotopenverhältnissen bzw. Delta-Werten des Meßgases bereitgestellt werden.

Es ist auch ein Verfahren zur Kalibrierung von Analysatoren zur Messung von Isotopenanteilen in einem in einem Gasgemisch enthaltenen Meßgas bekannt (DE 195 38 431 A1), bei dem zunächst ein Gasgemisch hergestellt wird, in dem das Meßgas bekannter Isotopenzusammensetzung eine relativ hohe Konzentration hat, und anschließend meßgasfreies Gasgemisch zudosiert wird. Dieses Vorgehen hat jedoch den Nachteil, daß jenes, das Meßgas bekannter Isotopenzusammensetzung enthaltende Gasgemisch eigens für die Kalibrierung hergestellt werden muß, während bei dem erfindungsgemäßen Verfahren neben meßgasfreiem nur kommerziell erhältliches bzw. mit einfachen Mitteln herstellbares Meßgas mit bekannten Isotopenanteilen benötigt wird. Weitere erhebliche Nachteile des Verfahrens gemäß DE 195 38 431 A1 sind darin zu sehen, daß das für die Kalibrierung benötigte Gasgemisch bekannter Isotopenzusammensetzung im Überschuß hergestellt werden muß und daß der einfachste Weg zur Herstellung dieses Gasgemischs (entsprechend dem Anspruch 7 der genannten Schrift) daran krankt, daß das $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis im CO_2 der Expirationsluft des Menschen von seinen Ernährungsgewohnheiten abhängig ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Kalibrierung von Geräten zur Analyse stabiler Isotope in einem Meßgas, das seinerseits Bestandteil eines Gasgemischs ist, bezüglich des Einflusses der Konzentration des Meßgases in diesem Gasgemisch auf die Anzeige der Isotopenzusammensetzung zu erleichtern und präziser zu gestalten.

Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, daß zunächst die Meßzelle(n) des Geräts mit dem meßgasfreien Gas bzw. Gasgemisch befüllt wird (werden), dann durch Messung der Konzentration des Meßgases und dessen Isotopenanteil(en) ein Punkt der Kalibrierkurve aufgenommen, danach das Meßgas mit bekannter Isotopenzusammensetzung schrittweise zudosiert und nach jedem dieser Schritte durch Messung der Konzentration des Meßgases und dessen Isotopenanteil(en) ein weiterer Punkt der Kalibrierkurve ermittelt wird. Das Meßgas bekannter Isotopenzusammensetzung wird in der Regel aus einem international vereinbarten Standard bzw. aus einem gegen diesen Standard gemessenen

Substandard gewonnen oder vom Handel bezogen.

Bei diesem Vorgehen ist es nicht notwendig, für die Konzentrations-Kalibrierung eine Vielzahl von Gasproben abgestufter Konzentrationen des Meßgases bekannter Isotopenzusammensetzung herzustellen. Ebenso entfallen die mechanischen Vorrichtungen, mit deren Hilfe die mit diesen Meßproben befüllten Küvetten in den Strahlengang des Analysators eingeschwenkt und aus diesem wieder herausgerückt werden müssen, samt der mit ihrer Anwendung verbundenen Justierungsprobleme. Auch ist es bei dem erfindungsgemäßen Verfahren überflüssig, für die Konzentrations-Kalibrierung ein Gasgemisch bekannter Isotopenzusammensetzung des Meßgases herzustellen, in dem dieses Meßgas in relativ hoher Konzentration enthalten ist, wie das bei einer der im Rahmen der Beschreibung des Standes der Technik erwähnten Variante (DE 195 38 431 A1) der Fall ist. Es kann vielmehr auf kommerziell erhältliche bzw. leicht herstellbare Kalibriergase zurückgegriffen werden, die in nicht mehr als den stöchiometrisch notwendigen Mengen verbraucht werden.

Vorteilhafte Formen der Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden in den Ansprüchen 2 bis 7 beschrieben. Wie in den Ansprüchen 2 bis 6 dargelegt, kann in günstigen Fällen eine in dem Isotopenanalysator ohnehin vorhandene Anordnung zur Messung der Konzentration des Meßgases benutzt werden. Insbesondere bei nichtdispersiven Isotopenanalysatoren ist es gemäß den Ansprüchen 3 bis 6 vorteilhaft, die Anordnungen für die Bestimmung der Isotopenanteile auch für die Bestimmung der Konzentration des Meßgases heranzuziehen. Bei Isotopen Molekülen, deren Infrarotspektren hinreichend voneinander verschieden sind, kann der Aufbau des Analysators dahingehend vereinfacht werden, daß anstelle zweier Meßzellen mit je einem Detektor eine Meßzelle mit zwei Detektoren zur Bestimmung der Isotopenanteile und der Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch benutzt wird, wie das in den Ansprüchen 5 und 6 dargestellt ist.

Eine intensive Durchmischung des meßgasfreien Gases mit dem Meßgas bekannter Isotopenzusammensetzung kann, wie im Anspruch 7 beschrieben, dadurch bewirkt werden, daß das Gas im Kreislauf durch die Meßzelle(n) geführt wird.

Wegen der günstigen infrarotspektroskopische Eigenschaften von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ und wegen der Bedeutung des Kohlendioxids für den pflanzlichen, tierischen und menschlichen Stoffwechsel ist die Bestimmung des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnisses im Kohlendioxid, insbesondere im Kohlendioxid der Luft bzw. der Atemluft, ein besonders wichtiges Anwendungsgebiet der Erfindung, dem die Ansprüche 8, 9 und 10 gelten. Als Meßgas mit bekannter Isotopenzusammensetzung des Kohlenstoffs kann in diesem Falle aus Carrara-Marmor, einem Marmorvorkommen in der Nähe der norditalienischen Stadt Carrara, oder aus einem gegen diesen internationalen Standard gemessenen Substandard (durch Umsetzung mit einer nichtflüchtigen Säure wie Schwefelsäure gewonnenes) Kohlendioxid verwendet werden. Auch das Kohlendioxid der atmosphärischen Luft hat ein wohl definiertes, von Zeit und geographischer Breite und Länge nahezu unabhängiges $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis. Außerdem ist Kohlendioxid definierter Isotopenzusammensetzung des Kohlenstoffs auch kommerziell erhältlich. Gleiches gilt für Karbonate, aus denen das Kohlendioxid (durch Umsetzung mit einer nichtflüchtigen Säure) auf einfache Weise freigesetzt werden kann.

Der Anspruch 11 betrifft die Anpassung des Verfahrens an zwei besonders verbreitete Formen der Darstellung von mit Hilfe von Isotopenanalysatoren gewonnenen Ergebnissen.

Ausführungsbeispiel

Am Beispiel der Kalibrierung eines nach dem Prinzip der nichtdispersiven Infrarotspektroskopie arbeitenden $^{13}/^{12}\text{CO}_2$ -Atemtestgeräts (Fig. 1) soll das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert werden. Das Gerät hat zwei Meßzellen 1 und 2, die von dem zu messenden Gas nacheinander durchströmt werden. Eine Pumpe 4 sorgt für den Gastransport in der aus den Abschnitten 10, 11, 12 und 13 bestehenden Ringleitung. Wenn die Ventile 5, 6 und 7 geschlossen und das 3/2-Wegeventil 9 auf Durchgang gestellt sind, kann mit Hilfe der Pumpe 4 eine homogene Gaszusammensetzung im gesamten Kreislauf, also auch in den beiden Meßzellen, hergestellt werden.

Meßproben, gewöhnlich in aufblasbaren Gasbeuteln (zwischen)gelagert, werden über das Ventil 5 an die Ringleitung angeschlossen. (Eine Speicherung mehrerer Meßproben wird möglich, wenn im Abschnitt 10 der Ringleitung weitere durch Ventile verschließbare Stutzen vorgesehen werden). Das Kohlendioxid bekannter Isotopenzusammensetzung kann über das Ventil 6 in die Ringleitung eingespeist werden. Die CO_2 -freie Luft wird der Ringleitung über die mit einem Ad- oder Absorptionsmittel für CO_2 (Natronkalk o. ä.) befüllte Kartusche 3 und das 3/2-Wegeventil 7 zugeführt, indem über das 3/2-Wegeventil 8 atmosphärische Luft eingelassen wird. Durch Schließen dieser beiden Ventile außerhalb dieses Arbeitstakts der Konzentrations-Kalibrierung wird eine lange Lebensdauer der Füllung der Kartusche 3 erzielt. Die Leitung 14 wird benutzt wenn die Apparatur mit normaler, also CO_2 -haltiger Luft gespült werden soll.

Beim Wechseln des Gasinhalts der Meßzellen 1 und 2 (Wechsel der Meßproben, Umschalten auf Zufuhr von CO_2 bekannter Isotopenzusammensetzung des Kohlenstoffs bzw. CO_2 -freier Luft) sind die Leitungen zu spülen. Hierzu wird das 3/2-Wegeventil 9 so gestellt, daß das Gas nach Passieren der Meßzellen nach außen entweicht.

Zur Messung einer Probe wird das Ventil 5 geöffnet, Ventil 6 bleibt geschlossen, das 3/2-Wegeventil 9 steht auf Gaskreislauf und die 3/2-Wegeventile 7 und 8 trennen die Kartusche 3 von Gaskreislauf bzw. Außenluft.

Für die Kalibrierung wird zuerst – bei geschlossenen Ventilen 5 und 6 – über das 3/2-Wegeventil 8, die Kartusche 3 und das 3/2-Wegeventil 7 CO_2 -freie Luft eingelassen. Dann folgt die Aufnahme der Meßsignale für CO_2 -Konzentration und $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis, welche die Koordinaten des ersten Punkts der Kalibrierkurve bilden. Nach Schließen der Ventile 7 und 8 wird der im Kreislauf befindlichen Luft danach über das Ventil 6 portionsweise CO_2 bekannter Isotopenzusammensetzung des Kohlenstoffs zudosiert. Nach Zufuhr jeder dieser Portionen werden dann erneut die Meßsignale für CO_2 -Konzentration und $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis aufgenommen und so die Koordinaten für beliebig viele weitere Punkte der Kalibrierkurve gewonnen. Der Abstand der Punkte auf der Kalibrierkurve läßt sich über die zeitliche Steuerung des Ventils 6 einstellen.

Selbstverständlich ist es dank der Einfachheit der auszuführenden Operationen opportun und möglich, alle Schritte der Kalibrierens, Spülens und Messens zu automatisieren, besonders dann, wenn mehrere Meßproben gleichzeitig an das Gerät angeschlossen werden sollen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Kalibrierung von Analysatoren zur Messung von Isotopenanteilen in einem Meßgas, das seinerseits Bestandteil eines Gasgemischs ist, hinsichtlich des Einflusses der Konzentration des Meßgases in

diesem Gasgemisch auf die Anzeige der Isotopenanteile, **dadurch gekennzeichnet**, daß

- a) die Meßzelle(n) des Geräts mit dem meßgasfreien Gas bzw. Gasgemisch befüllt wird (werden).
 - b) dann durch Messung der Konzentration des Meßgases und dessen Isotopenanteil(en) ein Punkt der Kalibrierkurve aufgenommen und
 - c) danach das Meßgas bekannter Isotopenzusammensetzung schrittweise zugesetzt und nach jedem dieser Schritte durch Messung der Konzentration des Meßgases und dessen Isotopenanteil(en) ein weiterer Punkt der Kalibrierkurve ermittelt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration des Meßgases mittels einer in dem Analysator ohnehin vorhandenen Meßanordnung gemessen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Isotopenanteile in dem Meßgas mittels eines nichtdispersiven Infrarotanalysators mit zwei Meßzellen zur Bestimmung der Isotopenanteile ermittelt werden und daß die Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch mit Hilfe dieser bzw. einer dieser Meßzellen gemessen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß diejenige der beiden Meßzellen, die zur Bestimmung des Anteils des häufigsten Isotops dient, zugleich zur Bestimmung der Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch benutzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß anstelle zweier Meßzellen mit je einem Detektor eine Meßzelle mit zwei Detektoren zur Bestimmung der Isotopenanteile benutzt wird und daß die Meßsignale dieser Detektoren zugleich zur Ermittlung der Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch herangezogen werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Meßsignal des Detektors, der zur Bestimmung des Anteils des häufigsten Isotops dient, zugleich zur Bestimmung der Konzentration des Meßgases in dem Gasgemisch benutzt wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gas während der Kalibrierung im Kreislauf durch die Meßzelle(n) geführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Meßgas CO_2 ist und die Anteile der stabilen Isotope ^{13}C und ^{12}C gemessen werden.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das CO_2 Bestandteil eines Gasgemischs von der Zusammensetzung der Luft bzw. von einer der Luft ähnlichen Zusammensetzung ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Anteile der stabilen Isotope ^{13}C und ^{12}C im CO_2 von Atemgasen gemessen werden.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß anstelle der Isotopenanteile das Isotopenverhältnis und/oder der Delta-Wert bestimmt wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (ASPTO)

